INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°26

BUSCA REALIZADA EM 8 DE MAIO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

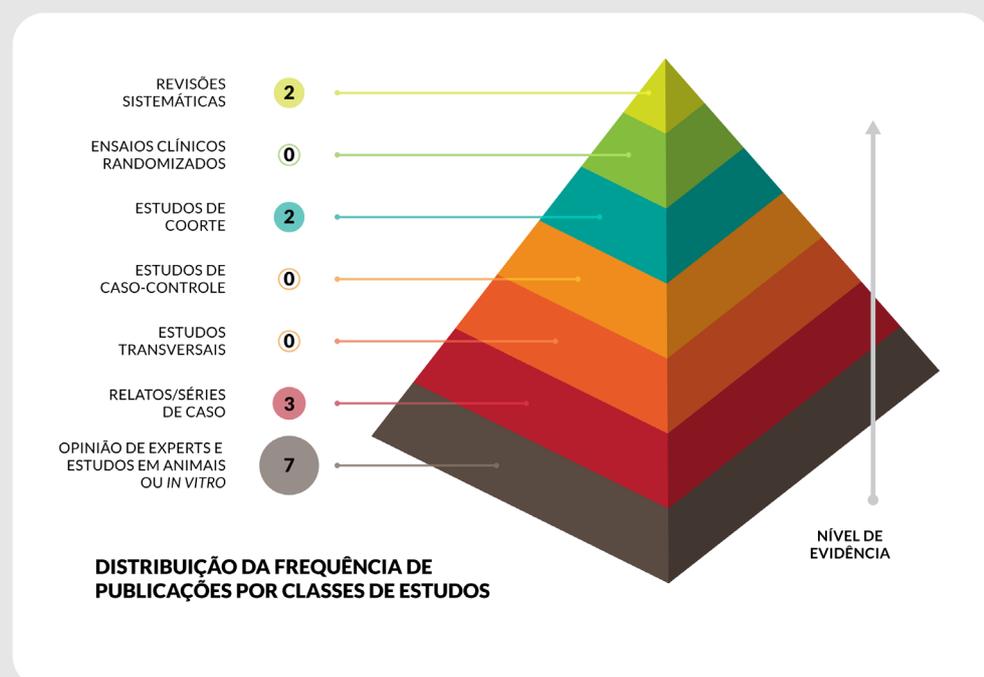
OBJETIVO:

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 14 ARTIGOS E 13 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

CORTICOSTEROIDE

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *CHINA E REINO UNIDO*

Este estudo foi realizado a partir da busca de 159 estudos e somente 11 estudos foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade: dez coortes e um estudo clínico randomizado, para determinar a segurança e a eficácia de corticosteroides em pacientes com SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV. Neste estudo, definiu-se como desfecho primário: os efeitos dos corticosteroides sobre eliminação de vírus e mortalidade em pessoas infectadas por SARS-CoV-2, SARS-CoV ou MERS-CoV. Desfechos secundários: tempo de internação, uso de ventilação mecânica e o uso corticosteroide em indivíduos graves e não graves. Dos 11 estudos selecionados de acordo com os critérios, seis deles são sobre SARS, quatro sobre a COVID-19 e um sobre MERS. Sobres os desfechos: eliminação do vírus, indica que o uso de corticosteroide atrasou a eliminação do vírus (MD 3,78 dias, intervalo de confiança de 95% [IC]: 1.16, 6.41 dias; I-quadrado = 0%). Sobre o risco de morte, o corticosteroide não reduz o risco de morte (RR = 1,07 [IC 90%: 0.81, 1.42; I-quadrado = 80%]). Sobre o tempo de hospitalização, o uso de corticosteroide aumentou a duração da internação com DM = 9,66 dias (IC 95%: 5.15, 14.18 dias; I-quadrado = 85%). Sobre o uso de ventilação mecânica, o uso de corticosteroide não está associado ao maior uso de ventilação mecânica, RR = 1,33 (IC 95%: 0.73, 2.42; I-quadrado = 70%). Quando se avaliou o uso de corticosteroide em pacientes graves e não graves, observou-se que os participantes mais graves eram mais propensos a ter recebido corticosteroides. Os autores explicam que a associação não implica em relação de causa e efeito, deste modo, a segurança e eficácia de corticosteroides em pessoas com a COVID-19 somente pode ser definida em estudos clínicos randomizados. Eles concluem que o uso de corticosteroides em indivíduos com infecções por SARS-CoV-2 deve ser realizado com cautela.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 13/16 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Nesta revisão sistemática com metanálise, não foi descrita a fonte de financiamento dos estudos selecionados, bem como não foram elencados os estudos excluídos. Os autores descreveram o risco de viés para análise de efeito desse medicamento nos desfechos avaliados, tais como: nos desfechos eliminação do vírus e tempo de hospitalização, não foram incluídos estudos com infecção por SARS-CoV-2. Na análise de efeito de corticosteroides para todos os desfechos, a maioria dos estudos incluídos foram observacionais. Em pacientes graves, não foi possível identificar se os pacientes utilizaram o corticosteroide antes ou depois do uso da ventilação mecânica. Portanto, as conclusões desse estudo devem vistas com cautela em decisões clínicas na COVID-19.

IVERMECTINA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *BRASIL*

O objetivo da revisão rápida foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da ivermectina para COVID-19. Após o processo de seleção,

5 estudos foram incluídos: 1 estudo *in vitro* e 4 estudos em andamento. Não foi identificado nenhum estudo clínico com resultado publicado. O estudo *in vitro* de Caly *et al.* (2020) testou a atividade antiviral da ivermectina em relação ao vírus SARS-CoV-2 em células Vero/hSLAM. O resultado observado após 24 horas indicou redução de 93% no RNA viral presente no sobrenadante (indicativo de virions liberados) das amostras tratadas com ivermectina em comparação com o veículo DMSO (controle). Em 48 horas foi observada uma redução de 99,8%. Foram localizados quatro estudos no *clinicaltrials.gov* que têm como objetivo avaliar a eficácia e segurança da ivermectina para o tratamento da COVID-19. Todos os quatro estudos possuem comparadores, que são tratamento de suporte convencional (NCT04360356), a combinação placebo + hidroxicloroquina + azitromicina (NCT04343092) e cloroquina (NCT04351347 e NCT04345419). Foi adaptada a ferramenta elaborada por Chyderiotis *et al.* (2018) para avaliar a qualidade metodológica do estudo, e Caly *et al.* (2020) obteve um score de 64%. Nem sempre estudos que são promissores em teste laboratoriais são eficazes nas fases seguintes. Por exemplo, estudos realizados anteriormente com a ivermectina haviam apresentado um resultado eficaz na inibição de vírus, como o da dengue, HIV, Influenza e Zika vírus. Contudo, nos estudos com animais e humanos, os resultados não foram satisfatórios. Apesar da cautelosa conclusão de Caly *et al.* (2020), o artigo foi bastante divulgado na mídia, que descreveu incorretamente o medicamento como tratamento ou cura da COVID-19. Até o momento não se sabe se a eficácia da ivermectina *in vitro* também está presente *in vivo*. Portanto, o uso da ivermectina no tratamento da COVID-19 permanece não comprovado e depende dos resultados dos ensaios clínicos em andamento.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 10/16 critérios foram atendidos, o que indica qualidade metodológica razoável. Três critérios não foram aplicáveis, pois não houve metanálise. Ademais, o estudo não declarou ter protocolo a priori da realização de buscas; a seleção e extração não foram realizadas por dois avaliadores de forma independente. A revisão é extremamente relevante, pois discute a fragilidade da evidência divulgada de que a ivermectina seria eficaz para COVID-19. É necessário avaliar criticamente os estudos, de forma a manejar expectativas sobre tratamento.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Neste estudo observacional, os pesquisadores avaliaram a relação entre o uso da hidroxicloroquina (HCQ) e o risco de intubação ou morte em pacientes hospitalizados com COVID-19 (confirmada por RT-PCR) que apresentaram doença respiratória moderada a grave (definida por uma SpO2 inferior a 94%). Dos 1376 pacientes incluídos nessa análise, 811 (58,9%) receberam HCQ (600 mg 2x/dia no 1º dia, seguido de 400 mg por mais 4 dias — duração média de 5 dias de tratamento), enquanto que 565 pacientes (41,1%) não receberam. Dentre aqueles que fizeram uso de HCQ, 45,8% receberam nas primeiras 24 horas após admissão, e 85,9% receberam dentro de 48 horas. O desfecho primário foi o tempo necessário para intubação ou morte após 24 horas da admissão hospitalar. Após um

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

período médio de 22,5 dias de acompanhamento, os autores relataram que 346 pacientes (25,1%) apresentaram um evento relacionado ao desfecho primário, isto é, 180 pacientes foram intubados e 166 morreram antes da intubação. Na análise dos dados brutos (não ajustada), os pacientes que receberam HCQ tiveram maior probabilidade de ter um evento relacionado ao desfecho primário do que os pacientes que não receberam HCQ (HR = 2,37; IC 95%: 1,84 a 3,02). Na análise multivariável primária com ponderação de probabilidade inversa, de acordo com o escore de propensão, não houve associação significativa entre o uso de HCQ e o desfecho primário composto (HR = 1,04; IC95%: 0,82 a 1,32). Baseado nesses resultados, os autores informaram que a orientação clínica no centro médico que executou o estudo foi atualizada, e a recomendação de que pacientes com COVID-19 sejam tratados com hidroxicloroquina foi removida, uma vez que seu uso não foi associado a um risco maior ou menor de intubação ou morte (HR = 1,04; IC95%: 0,82 a 1,32). Contudo, os autores alertam que, devido ao desenho observacional e o intervalo de confiança de 95% adotados, esses resultados não devem ser utilizados como regra para descartar os benefícios ou danos do tratamento com a HCQ. Por fim os autores concluem que os resultados desse estudo não apoiam o uso da HCQ no momento, fora dos ensaios clínicos randomizados em curso que avaliam sua eficácia.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10/11 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Algumas limitações do estudo, segundo os próprios autores, incluem a ausência de dados para algumas variáveis, e potencial de imprecisão nos registros dos pacientes, como falta de documentação sobre tabagismo e doenças pré-existentes para alguns participantes da pesquisa. No entanto, afirmam que métodos contemporâneos para lidar com dados ausentes e minimizar viés foram utilizados. De fato, observou-se que vários fatores de confusão, como características demográficas, sinais vitais basais, comorbidades e marcadores inflamatórios da gravidade da doença, foram identificados e ajustados durante as análises. Mesmo assim, ainda é possível que outras incertezas não tenham sido consideradas nas análises. Por fim, embora haja um número expressivo de participantes, o fato do estudo ter sido executado em um único centro pode limitar a generalização de seus resultados.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *CATAR*

Trata-se de uma coorte retrospectiva que verificou a eficácia de tocilizumabe, inibidor do receptor da interleucina 6 (IL-6), para amenizar processos inflamatórios e melhorar os desfechos em pacientes acometidos gravemente por COVID-19. Vinte e cinco pacientes de unidades de cuidado intensivo foram acompanhados durante 14 dias. As comorbidades mais comuns foram diabetes mellitus (12,48%), doença renal crônica (4,16%) e doenças cardiovasculares (3,12%). No momento da administração de tocilizumabe, os pacientes já se encontravam em tratamento com hidroxicloroquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, ribavirina e/ou interferon alfa 2-a. Tocilizumabe foi administrado via infusão intravenosa durante 60 minutos, com uma dose média de 5,7mg/Kg e

entre 1 e 3 administrações ao longo dos 14 dias. Até o último dia de acompanhamento, 9 pacientes receberam alta, 13 permaneceram na unidade de cuidado intensivo e 3 faleceram. Como sinais positivos na condição clínica da coorte, observa-se decréscimo dos níveis de proteína C reativa (de 193 mg/L para 7,9mg/L), aumento de leucócitos e melhora nos exames radiológicos. A proporção de pacientes submetidos à ventilação mecânica também diminuiu de 21 para 7 pacientes no dia 14. Os efeitos adversos mais comuns foram anemia, intervalo de QT prolongado e aumento da ALT. Os autores discutem que os resultados foram animadores, contudo, advertem sobre a necessidade de ensaios clínicos rigorosos para confirmar suas observações.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 5/9 critérios elegíveis foram atendidos. Dois critérios não foram atendidos devido a ausência de grupo de comparação. Outras fragilidades do estudo dizem respeito ao acompanhamento limitado de 13 pacientes e variáveis de confusão advindas de tratamentos concomitantes ao tocilizumabe, não permitindo estabelecer fatores causais sobre os desfechos observados. Os resultados devem ser interpretados com cautela, pois as deduções sobre o tratamento e inferências sobre a eficácia de tocilizumabe não são claras.

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASOS \ *ITÁLIA*

Os autores trazem a descrição do caso de uma paciente com a síndrome de reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) manifestada após o uso de Hidroxicloroquina (HCQ). A DRESS é conhecida como uma síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas. São reações adversas graves que ocorrem de 3 a 8 semanas após o início de alguns medicamentos, dentre eles, a HCQ. Em 10% dos casos, a síndrome DRESS pode levar a morte. Relato do caso: paciente do sexo feminino, 69 anos, admitida em hospital, com temperatura corporal de 38,7 °C, com erupção pruriginosa maculo-papular grave, com aspecto de eritema multiforme. Lesões cutâneas em tronco com rápida evolução para mais de 50% da superfície corporal, maciça esfoliação e presença de edema facial grave. Apresentava múltiplas linfadenopatias. Nos exames laboratoriais, apresentou leucocitose grave com eosinofilia absoluta, função renal anormal e proteína C reativa alta. Obteve resultado positivo para Herpes vírus humano. Em exame histopatológico, revelou dermatite de interface com queratinócitos apoptóticos. Paciente relatou que as lesões apareceram 20 dias após o início do uso de HCQ (400mg/dia) para tratar líquen plano pilar por sua conhecida atividade imunossupressora. A paciente tem como história médica: hipertensão, hérnia de hiato e tireoidite de Hashimoto. A HCQ foi descontinuada e iniciado metilpredinisolona (60mg/dia). As lesões e alterações laboratoriais foram resolvidas dentro de 2 meses. De acordo com sistema de escore RegiSCAR, a pontuação final a partir dos sintomas apresentados foi 7, conceituando como Síndrome DRESS definitiva. Embora a HCQ seja uma droga conhecida na dermatologia e na reumatologia, ela vem sendo vista com uma “nova” droga com potencial terapêutico para a COVID-19 e, assim, os autores alertam sobre o potencial surgimento de reações adversas graves, tais como a DRESS.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, foram atendidos 6/8 critérios, revelando qualidade metodológica moderada. O acompanhamento após a alta hospitalar não foi descrito de forma clara. Embora o relato do caso se refira a paciente que não estava com a COVID-19, o objetivo do estudo foi alertar sobre o evento adverso grave da hidroxicloroquina, que vem sendo usada como terapêutica na COVID-19. Os relatos de caso não produzem evidências que apoiam a validação de hipóteses.

PREDNISOLONA, ANTI-HISTAMÍNICOS E GLICOCORTICÓIDES

RELATO DE CASO \ *ALEMANHA*

Relato de caso de paciente do sexo feminino de 57 anos. Foi admitida com exantemas maculo-papulares no tronco e extremidades. A mesma tinha histórico de alergias a antibióticos e apresentava tosse, febre intermitente e estava se tratando com amoxicilina, dipirona e ibuprofeno. Na admissão, os agentes foram descontinuados e deu-se início tratamento com prednisolona, anti-histamínicos e glicocorticóides. Radiografias sugeriram sinais de pneumonia e teste por PCR diagnosticou infecção por SARS-CoV-2. Ao mesmo tempo, biópsias das marcas na pele revelaram vasculite. O tratamento escolhido foi predisolona 120mg (1,5mg/kg) por dia durante 9 dias. Após 9 dias, as lesões reduziram e a paciente passou a se sentir melhor. Múltiplos testes por PCR foram negativos para SARS-CoV-2, e paciente teve alta. Os autores discutem que, além da alergia a antibióticos apresentada pela paciente, a escolha de tratamento medicamentoso para COVID-19 também pode causar erupções cutâneas, especialmente vasculites.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, foram atendidos 4/8 critérios, revelando baixa qualidade metodológica. O estudo não esclarece se houve algum tratamento adicional para COVID-19. Além disso, não deixa claro se o tratamento inicialmetne proposto foi interrompido, não sendo possível tirar conclusões sobre interações entre as drogas administradas. Não é um estudo que contribui decisivamente para o conhecimento sobre o tema.

OSELTAMIVIR E METILPREDNISOLONA

RELATO DE CASO \ *CHINA*

O estudo traz relato de caso de uma família de três: pai (65 anos), mãe (61 anos) e filho (38 anos), internados em Wuhan. O pai tinha histórico de hipertensão e doença cardíaca coronária. Antes da admissão, todos os três apresentaram fadiga e febre intermitente, sem falta de ar ou dor no peito. O exame físico revelou aumento das amígdalas no pai e no filho. A ausculta pulmonar revelou ruído

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

no pai e na mãe. Na admissão, a contagem de linfócitos estava reduzida em 50% na mãe e abaixo do normal no pai e no filho. Outras investigações laboratoriais foram normais, exceto pelo aumento dos níveis de proteína C reativa. A pneumonia foi diagnosticada com base em tomografias de tórax. No dia 10, o teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 apresentou resultado positivo nos três pacientes. O tratamento durante a hospitalização foi favorável. Devido às dificuldades no diagnóstico precoce, todos os três pacientes foram tratados inicialmente por suspeita de influenza com oseltamivir. Os pacientes receberam metilprednisolona (80 mg/dia por 3 dias, 40 mg/dia durante os 3 dias seguintes e 20 mg/dia por mais 3 dias antes de descontinuar). Considerando a possibilidade de coinfecção bacteriana, para a mãe e o pai foi administrado amoxicilina e flucloxacilina. O filho recebeu ceftriaxona-tazobactam, seguido de biapenem. Além disso, para a mãe e o filho foi administrado levofloxacina a partir da admissão no dia 6 até o dia 14. O pai recebeu moxifloxacina. A febre desapareceu nos três pacientes em 7 dias após a admissão e suas condições clínicas melhoraram. Após 3 semanas de hospitalização, a inflamação pulmonar havia resolvido, como indicado por tomografias, e duas amostras consecutivas foram negativas para SARS-CoV-2. Os pacientes receberam alta do hospital e foram recomendados a ficar em casa para uma recuperação adicional.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram atendidos, o que indica boa qualidade metodológica. Como fragilidade, o estudo não abordou a presença ou ausência de eventos adversos com o tratamento medicamentoso empregado. Ademais, estudos de relato de caso não indicam alto nível de evidência para apoiar a tomada de decisão.

REMDESIVIR

ARTIGO DE OPINIÃO \ *INGLATERRA*

Em 1º de maio de 2020, a FDA permitiu que, nos Estados Unidos, o remdesivir fosse distribuído e usado por prestadores de cuidados de saúde licenciados para tratar adultos e crianças hospitalizadas com COVID-19. No entanto, um estudo de coorte financiado pela fabricante do remdesivir (Grein *et al.* 2020) e um ensaio clínico randomizado duplo-cego (Wang *et al.* 2020) não demonstraram resultados positivos significativos. Embora o FDA tenha concedido aprovação emergencial do remdesivir, sua eficácia ainda precisa ser comprovada.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6/6 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Em análise crítica, trata-se de uma discussão importante sobre a adoção de uma terapia, sem comprovação científica, que está sendo recomendada por uma das principais agências reguladoras do mundo. No entanto, este estudo não foi revisado por pares, o que não garante que suas fragilidades metodológicas foram revistas por especialistas do tema.

TERAPIAS DIVERSAS

REVISÃO NARRATIVA \ *ROMÊNIA*

Glicocorticoide, remdesivir, tocilizumabe, baricitinibe, cloroquina e hidroxicloroquina, metformina e plasma convalescente: Nesta revisão, os autores avaliam algumas das terapias utilizadas no tratamento da COVID-19. 1) Glicocorticoides: os potenciais benefícios são contrabalanceados pelos efeitos adversos. Além disso, os relatos clínicos sobre pacientes com COVID-19 não demonstraram efetividade. 2) Remdesivir: nos Estados Unidos, a terapia, que antes era administrada apenas por uso compassivo, está sendo expandida para atender outros pacientes. 3) Tocilizumabe: há relatos sobre o efeito favorável dessa terapia em um número limitado de pacientes graves com COVID-19, no entanto, novos dados são necessários para esclarecer sua eficácia. 4) Baricitinibe: quando utilizado em combinação com lopinavir/ritonavir e remdesivir, reduziu a replicação viral e a resposta inflamatória de pacientes. 5) Cloroquina e hidroxicloroquina: ambas as terapias inibiram a replicação viral em pacientes hospitalizados, em pequenos ensaios não randomizados na China e em outros países. 6) Metformina: em alguns relatórios chineses há relatos de melhora de pacientes quando tratados com essa terapia associada à vitamina C e B1. 7) Plasma convalescente: foi recomendado para casos graves e críticos de COVID-19, com base na presença de anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2. No entanto, há preocupações acerca do risco potencial de infecção transmitida por transfusão.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em análise crítica, verificou-se que os autores não demonstram como os artigos foram selecionados e porque escolheram essas terapias. Os estudos citados são insuficientes para conclusões clínicas importantes e superficialmente explorados. Nenhum dado novo relevante sobre tratamento da COVID-19 é apresentado nesse estudo.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS (AINES)

REVISÃO NARRATIVA \ *ITÁLIA*

Neste artigo de revisão, os autores examinaram as evidências disponíveis sobre o papel das enzimas cicloxigenases (COX1 e COX2) no processo inflamatório e os efeitos dos AINEs em pacientes com infecções, incluindo a COVID-19. Resultados de estudos pré-clínicos e clínicos discutidos nesta revisão divergem em relação ao potencial benefício dos AINES durante quadros infecciosos. Alguns destes resultados levantam a possibilidade de interferência dos AINEs nos processos imunológicos, a partir da inibição das COXs, o que levaria a uma diminuição da defesa do hospedeiro. Outros, demonstram os efeitos protetores dos AINEs nas infecções virais, principalmente quando são usados os inibidores seletivos da COX2. Em relação à COVID-19, os autores informam que não há evidências de benefício ou risco com o uso de AINEs em pacientes com infecção pelo SARS-COV-2. Alertam ainda que mais estudos serão necessários para definir melhor essa associação. Por fim, concluem que, mesmo que não existam evidências científicas que estabeleçam uma correlação entre os AINEs e o agravamento da COVID-19, os pacientes devem ser aconselhados a utilizar os AINEs com extrema cautela e somente sob monitoramento médico.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, observa-se que não há menção da metodologia utilizada para a seleção dos artigos que compõem essa revisão (bases de dados, palavras chave, etc). Embora o artigo traga uma vasta revisão da bibliografia, a maioria delas é relacionada à farmacologia dos AINEs e a resultados *in vitro* e *in vivo* de estudos realizados com os AINES administrados em outros quadros infecciosos. Dessa forma, as observações e sugestões dos autores em relação ao uso de AINES no combate à COVID-19 são baseadas em poucas evidências científicas.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ARÁBIA SAUDITA, ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS E PAQUISTÃO*

Nesta revisão narrativa, os autores buscaram investigar evidências epidemiológicas indiretas das características antivirais da hidroxicloroquina e cloroquina no tratamento da COVID-19 e analisar as tendências de prevalência de COVID-19 em países endêmicos para malária. Para isso, fizeram uma busca em bases de dados de ensaios clínicos e publicações científicas, e 9 artigos foram incluídos: 3 ensaios clínicos, 3 estudos *in vitro* e 3 relatórios de consenso de especialistas. Segundo os autores, os estudos *in vitro* de Wang *et al,* Xueting *et al* e de Liu *et al,* bem como os dados clínicos de Chen *et al,* Gautret *et al,* Gao *et al* e as opiniões de Dong *et al* sugeriram que a cloroquina e a hidroxicloroquina podem tratar com sucesso infecções por SARS-CoV-2. Além disso, os autores fizeram uma correlação entre o surto de COVID-19 e sua disseminação em países endêmicos de malária, e observaram que a presença de COVID-19 é bastante alta em países onde a malária é menos presente e menos frequente em países onde a malária é altamente endêmica (P = 0,086), indicando um possível papel protetor desses medicamentos.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Deve-se ressaltar, contudo, que a análise se baseia em estudos *in vitro*, opiniões de especialistas e estudos clínicos com tamanho amostral muito baixo. Os próprios autores reconhecem que estudos clínicos randomizados são necessários para atestar a eficácia desses medicamentos. Quanto a análise da prevalência de COVID-19 em países com malária endêmica, deve-se ter cuidado pois os autores não descrevem o método estatístico para avaliação de tal correlação e, além disso, o P-valor demonstrado no artigo não é estatisticamente significante. Além disso, os autores mencionam que não é possível afirmar que toda a população faça uso desses medicamentos, sendo uma fragilidade na extrapolação desses dados.

MEDICAMENTOS DIVERSOS

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Cloroquina, hidroxicloroquina, favipiravir, lopinavir/ritonavir, azitromicina, tocilizumabe e sarilumabe: Nesta revisão narrativa, os autores discorrem sobre efeitos adversos cardíacos em potencial de vários medicamentos usados para o tratamento da COVID-19, de forma *off label*. Os efeitos adversos da cloroquina e hidroxicloroquina na função cardíaca são amplos e podem ser fatais pois são drogas pró-arrítmicas e podem causar prolongamento significativo do intervalo QT, além de aumentar o risco de Torsade de Pointes mesmo em doses terapêuticas. Além disso, essas drogas foram listadas pela Associação Americana do Coração como agentes que podem causar toxicidade direta no miocárdio. Da mesma forma, o favipiravir e o lopinavir/ritonavir podem prolongar o intervalo QT e causar Torsade de Pointes. Muitos antibióticos usados para o tratamento de pacientes com COVID-19, por exemplo a azitromicina, também podem prolongar o intervalo QT. O tocilizumabe e sarilumabe, inibidores da IL-6, não estão associados com a exacerbação da insuficiência cardíaca ou com arritmia e são utilizados com segurança em pacientes com doença autoimune e cardiomiopatia. Baseado nas informações levantadas, os autores propõe um protocolo de monitoramento cardíaco de pacientes com COVID-19 que estão fazendo o uso de cloroquina/hidroxicloroquina, de acordo com histórico médico dos pacientes e monitoramento do intervalo QT após administração dessas drogas.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores mostram boas evidências para atenção e monitoramento do uso desses medicamentos, sobretudo em pacientes com risco cardíaco.

METFORMINA

COMENTÁRIO \ *ÍNDIA*

O artigo sugere que a metformina pode ser reposicionada para tratamento da COVID-19. A recomendação se baseia nas propriedades da metformina, a qual atua ativando a proteína quinase (AMPK) nos hepatócitos, produzindo efeitos favoráveis no metabolismo da glicose e lipídios. Seu uso em pacientes da COVID-19 pode levar à redução da ligação do vírus SARS-CoV-2 aos receptores da enzima conversora de angiotensina (ECA2). A metformina não apenas impediria a entrada do SARS-CoV-2, como inibiria a replicação viral e a patogênese. Também são mencionadas as lições aprendidas com Zika, em que um estudo *in vitro* mostrou que a AMPK restringiu a replicação do ZIKAV e atenuou mediadores inflamatórios, sugerindo que seria útil observar se isso se repetiria com o SARS-CoV-2. Embora discussões recentes apontem que alguns agentes hipoglicêmicos e insulina possam ser prejudiciais para COVID-19 em indivíduos diabéticos, as evidências sobre a metformina ainda são limitadas. Considerando os efeitos deste medicamento e um possível papel no combate a outros vírus, por meio do aumento da sensibilidade à insulina, os autores concluem que a metformina pode ser uma importante arma para tratamento da COVID-19.[13]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, o estudo atendeu 5/6 critérios. Apesar de mencionar os mecanismos de ação da metformina que poderiam ser benéficos no tratamento da COVID-19, ensaios clínicos são necessários para melhor esclarecer as possibilidades defendidas pelos autores.

VACINA

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Em levantamento da Organização Mundial da Saúde, com atualização no dia 05 de maio, são mencionados 8 candidatos a vacinas contra SARS-CoV-2 em fase clínica de avaliação, sendo elas: vacina do tipo “Adenovirus type 5 vector” (CanSino Biological Inc. e Instituto de Biotecnologia de Pequim), mRNA (desenvolvida pela BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer), inativada (Instituto de Produtos Biológicos de Pequim e Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan); inativada com o adjuvante de vacinas Alum (Sinovac); e “LNP-encapsulated mRNA” (Moderna/NIAID), DNA plasmid vaccine Electroporation device” (Inovio Pharmaceuticals); estão em fase 1 e 2 de pesquisa clínica. A do tipo do tipo “ChAdOx1” (Universidade de Oxford) está na fase 1 de desenvolvimento clínico. Outros 100 candidatos a vacina estão na fase pré-clínica.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. É um levantamento do cenário de desenvolvimento de vacinas para COVID-19, atualizado periodicamente.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, Liang Y. **Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis**. Leukemia. 2020 May 5;. doi: 10.1038/s41375-020-0848-3. [Epub ahead of print] Review.
2. Marra LP, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Parreira PCL, *et al.* **Ivermectina para COVID-19**. Revisão sistemática rápida. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/05/ivermectina-para-otratamento-de-pacientes-com-covid-19/. Acessado em [08/05/2020].
3. Geleris J, *et al.* **Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19**. The New England Journal of Medicine. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410
4. Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, Abdalla S, Shukri K, Daghfal JN, *et al.* **Tocilizumab for the Treatment of Severe COVID-19**. J Med Virol [Internet]. 2020;n/a(n/a). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25964
5. Grandolfo M, Romita P, Bonamonte D, Cazzato G, Hansel K, Stingeni L, *et al.* **Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome to hydroxychloroquine, an old drug in the spotlight**. Dermatol Ther. 2020 May 2;. doi: 10.1111/dth.13499. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32362051.
6. Ramirez AV, Efe D, Fischer M. **Drug-induced vasculitis in a patient with COVID-19**. J Eur Acad Dermatology Venereol [Internet]. 2020;n/a(n/a). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.16588
7. Xiong Y, Song S, Ye G, Wang X. **Family cluster of three recovered cases of pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection**. BMJ Case Rep. 2020 May 4;13(5). doi: 10.1136/bcr-2020-235302.
8. Aronson JK, Ferner RE, Nunan D. **Emergency Use Authorization of remdesivir by the US Food and Drug Administration**. 2020, May 6. https://www.cebm.net/covid-19/emergency-use-authorization-of-remdesivir-by-the-us-food-and-drug-administration/
9. Arsene AL, Dumitrescu IB, Dragoi CM, Udeanu DI, Lupuliasa D, Jinga V, *et al.* **A new era for the therapeutic management of the ongoing COVID-19 pandemic**. FARMACIA, 2020, Vol. 68, 2. Doi: https://doi.org/10.31925/farmacia.2020.2.1
10. Capuano A, *et al.* **NSAIDs in patients with viral infections, including Covid-19: Victims or perpetrators? Pharmacological Research 157 (2020)**. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104849
11. Meo SA, Klonoff DC, Akram J. **Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19**. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Apr;24(8):4539-4547. doi: 10.26355/eurrev_202004_21038.
12. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. **Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol**. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020 May 6:2048872620922784. doi: 10.1177/2048872620922784.
13. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. **Metformin in COVID-19: A possible role beyond diabetes**. Diabetes Research and Clinical Practice [Internet]. 1o de junho de 2020 [citado 10 de maio de 2020];164. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108183

14. WHO. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 5 May 2020**. 2020. Acesso em: 08/05/2020. Disponível em: https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines

15. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 21

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (11 de maio de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 8/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04380948/EUA	Imunomodulador	NT-17 (Interleucina-7 de ação prolongada)	Placebo	Ainda não recrutando	08/05/2020	Washington University School of Medicine
2	NCT04380519/ Federação Russa	Imunomodulador; Produto biológico	RPH-104; Olokizumabe	Placebo	Recrutando	08/05/2020	R-Pharm International, LLC; Data Management 365 LLC; K-Research, LLC; R-Pharm
3	NCT04380688/EUA	Antineoplásico	Acalabrutinibe	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	08/05/2020	AstraZeneca; Acerta Pharma B.V.
4	NCT04380402/EUA	Antilipidêmico	Atorvastatina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	08/05/2020	Mount Auburn Hospital
5	NCT04381052/EUA	Anticorpo monoclonal (anti IL-6)	Clazakizumab	Placebo	Ainda não recrutando	08/05/2020	Columbia University; NYU Langone Health; Vitaeris INC
6	NCT04380532/Canadá	Imunoterapia	V-SARS (Vacina terapêutica formulada como uma pílula derivada do plasma inativado pelo calor de pacientes com COVID-19)	Sem comparador	Recrutando	08/05/2020	Immunitor LLC; Immunitor Inc.
7	NCT04380376/ Federação Russa	Antineoplásico	Melphalan	Tratamento padrão	Recrutando	08/05/2020	Federal State Budgetary Institution, Pulmonology Scientific Research Institute; Medsi Clinic #1, Moscow; Moscow State University of Medicine and Dentistry
8	NCT04379271/EUA	Anti-inflamatório	IMU-838 (vidofludimus calcium)	Placebo	Ainda não recrutando	08/05/2020	Immunic AG

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 8/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
9	NCT04381364/Suécia	Glicocorticóide	Ciclesonida Aerosol de inalação	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	08/05/2020	Ola Blennow, MD, PhD; Karolinska University Hospital; Danderyd Hospital; Centrallasarettet Västerås; St Goran's Hospital
10	NCT04381377/ Federação Russa	Imunomodulador	Azoximer bromide	Placebo	Recrutando	08/05/2020	NPO Petrovax
11	NCT04380935/ Indonesia	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	08/05/2020	Indonesia University; Dr Cipto Mangunkusumo General Hospital; Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
12	NCT04380701/ Alemanha	Imunoterapia	Candidatos a vacina: BNT162a1; BNT162b1; BNT162b2; BNT162c2	Sem comparador	Recrutando	08/05/2020	Biontech RNA Pharmaceuticals GmbH; Biontech SE
13	NCT04380961/EUA	Produto biológico	Sirukumab	Placebo	Recrutando	08/05/2020	Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI/FIOCRUZ
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
17	08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
18	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
19	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA
20	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
22	14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
25	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
26	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	UNIDADE DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA SAMARITANO LTDA
27	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
28	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
29	18/04/2020	Estudo clínico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
30	21/04/20	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972